

УДК 004.932

В.І. МАЛІНОВСЬКИЙ

МЕТОД ТА ОПТИЧНИЙ СЕНСОР ПІДВИЩЕННЯ ТОЧНОСТІ НЕІНВАЗИВНОГО МОНІТОРИНГУ КОНЦЕНТРАЦІЙ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ЛЮДИНИ

Вінницький національний технічний університет,
21021, м.Вінниця, вул. Хмельницьке шосе, 95, Україна,
тел. (0432)598-492, E-mail: tirexlink@mail.ru

Анотація. В статті запропоновано підхід до підвищення точності вимірювання концентрацій показників крові людини неінвазивними оптико-електронними методами і засобами. Запропоновані метод і оптичний сенсор можуть дозволити підвищити точність неінвазивного вимірювання компонент людської крові за рахунок виключення впливу поверхневого стану шкіри біологічного об'єкта та внутрішньої будови капілярів. В той же час, такий підхід не є повним вирішення проблеми неінвазивного моніторингу показників крові і повинен застосовуватись в сукупності із іншими відомими методами "in vivo" неінвазивного визначення вмісту компонент крові, таких як глюкоза, білірубін, кисень та ін.

Анотация. В статье предложен подход к повышению точности измерения концентраций показателей крови человека неинвазивными оптико-электронными методами и средствами. Предложенные метод и оптический сенсор могут позволить повысить точность неинвазивного измерения компонент крови человека за счет исключения влияния поверхностного состояния кожи биологического объекта и внутреннего строения капилляров. В то же время, такой подход не является полным решением проблемы неинвазивного мониторинга показателей крови и должен применяться в совокупности с другими известными методами "in vivo" неинвазивного определения содержания компонент крови, таких как глюкоза, билирубин, кислород и др.

Abstract. In paper considers a technique for accuracy improving of concentrations measuring of human blood components with noninvasive optoelectronic methods and systems. The proposed method and optical sensor can afford to increase the accuracy of non-invasive measurement of human blood components, which takes into account skin surface state of biological object and the internal structure of the capillaries. At the same time, this approach is not a complete solution of problem solving of blood counts non-invasive monitoring and should be used in conjunction with other known "in vivo" methods of non-invasive determination of blood components, such as glucose, bilirubin, oxygen, etc.

Ключові слова: неінвазивний моніторинг, біологічні показники, оптичний сенсор.

ВСТУП

В сучасній медицині набувають все більшої актуальності оптико-електронні неінвазивні методи "in vivo" моніторингу концентрацій показників крові людини, зокрема: кисню, глюкози, холестерину, білірубину та ін. Їх актуальність і перспективність використання обумовлені:

- застосуванням безболісних процедур вимірювання і відсутністю необхідності втручання в організм людини (особливо при періодичних процедурах вимірювання – моніторингу);
- простота процесу вимірювання і отримання даних, при відносно вищій швидкодії;
- відсутністю необхідності використання додаткових реагентів і допоміжного обладнання для отримання біологічних рідин.

Але оптико-електронні неінвазивні методи і пристрої мають вагомий недолік порівняно з інвазивними – значно нижчу точність вимірювання (наприклад, для неінвазивних вимірювачів рівня глюкози допустимий показник точності знаходиться на рівні до 20%). Також такі засоби мають вищу складність будови і складніші безконтактні оптичні механізми отримання даних про рівень концентрації компонент крові. Це обумовлено рядом факторів:

- відмінні особливості будови біологічних об'єктів (різна структура мікроартерій і капілярів, товщини шарів шкіри та епідермісу, а також відмінні показники їх оптичної щільності в різних пацієнтів);
- біологічні показники крові (наприклад, глюкози) знаходяться в хімічно-зв'язаному стані з іншими її компонентами, що значно ускладнює аналіз параметрів оптичного пропускання/поглинання на

селективних довжинах хвиль для конкретного показника.

- високі інструментальні та методичні похибки методик вимірювання (їх значення значно залежать від стану і типу шкіри людини, від її фізіологічного стану);
- шуми у випромінювачах і фотоприймачах, які вносять значну похибку в результат вимірювання.

Неможливість попередньо відділити складові крові, на відміну від інвазивних методів, а також неможливість чітко врахувати поверхневий стан шкіри (забруднення, пігментація) або товщину шару епідермісу в кожному конкретному випадку часто призводить до неадекватності результатів неінвазивних методів і засобів і відповідно до недоцільності їх застосування.

Тому актуальним і перспективним є розроблення новітніх методів та пристроїв для вирішення завдань підвищення точності вже існуючих засобів неінвазивного моніторингу концентрацій показників крові людини.

Метою роботи є підвищення точності оптико-електронного неінвазивного процесу моніторингу концентрацій біологічних показників крові людини шляхом розроблення і застосування методу силових різниць.

Із різким зростанням захворюваності цукровим діабетом в останні роки, це завдання набуває все більшої значущості. Зокрема виникає необхідність отримання швидких і точних відомостей про вміст глюкози в крові, а також створення портативних систем контролю вмісту глюкози, використання яких також було б економічно доцільним та давали б змогу ставити точний діагноз і здійснювати швидке періодичне спостереження за концентрацією глюкози.

Суть застосування оптико-електронних методів полягає у пропусканні оптичного випромінювання через біологічний об'єкт та реєстрації поглинутого або розсіяного випромінювання на виході за законом Бугера-Ламберта-Бєрра [1, 2]:

$$I_{out} = I_0 \exp(-k c L m), \quad (1)$$

де I_0 – вхідна інтенсивність випромінювання; I_{out} – вихідна інтенсивність оптичного випромінювання; L – товщина шару біологічного середовища, яке вимірюється; k – коефіцієнт поглинання; c – коефіцієнт, що враховує спектральний діапазон; m – коефіцієнт поверхневого стану біологічного об'єкта (коефіцієнт завади).

Основними проблемами, які виникають при застосуванні всіх оптичних методів є:

- 1) неможливість врахування поверхневого стану шкіри біологічного об'єкту вимірювання та її товщини (коефіцієнт m у формулі (1));
- 2) неможливість врахування товщини вимірювального шару L (вимірювального об'єкту) і складу речовини (біомаси) біологічного об'єкта;
- 3) важкість реєстрації поглинання випромінювання, яке відповідає концентрації показника, що вимірюється, оскільки сумарне поглинання (коефіцієнт k у формулі (1)) на інших показниках значно більше (наприклад, при неінвазивному моніторингу концентрацій глюкози крові, значення коефіцієнту поглинання на гідроксильних групах ОН- води в 104 разів більше ніж коефіцієнту поглинання самої глюкози $k_{\text{глюк}}$ (рис.1)).

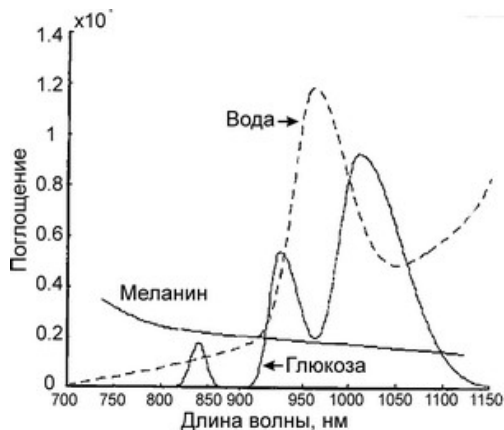


Рис.1. Спектральні коефіцієнти поглинання k складових шкіри людини [1]

Якщо останню проблему можна вилучити шляхом застосування резонансної довжини хвилі поглинання (наприклад, для глюкози лазерне джерело має резонансну довжину хвилі 940 нм, а для кисню – 660 нм) або смуги поглинання (світлодіодний випромінювач), то перші дві, які вносять суттєвий вклад у похибку вимірювання, значення якої не менше як 20%, не можливо вилучити шляхом застосування суто оптичних або електронних технічних прийомів (нові методи оброблення; використання 2-х або більше довжин хвиль; використання люмінесцентних методів аналізу та високоточних фото реєстраторів; застосування матриць фотодетекторів для отримання фотоплетизмограм). В такому випадку результат вимірювання часто значно поступається по точності інвазивним методам, та ставить під сумнів кінцевий діагноз та необхідність застосування неінвазивних оптико-електронних методів взагалі.

МЕТОД ПІДВИЩЕННЯ ТОЧНОСТІ НА БАЗІ СИЛОВИХ РІЗНИЦЬ

Для усунення першої проблеми – відмінних особливостей будови біологічних об'єктів (різна структура мікро артерій і капілярів, товщини шарів дерми та епідермісу і т.п.) було запропоновано метод підвищення точності неінвазивного вимірювання та конструкцію оптичного сенсору неінвазивного моніторингу концентрацій показників крові людини.

Метод полягає у послідовному вимірюванні двох станів біологічного об'єкта та визначення контрольної різниці оптичної густини у них (рис. 2.). В першому стані вимірювання відбувається із прикладеною силою натиснення для забезпечення відтоку крові з біологічного об'єкта (кінцівки пальців, мочки вуха), а у другому – в нормальному стані біологічного об'єкта, з повним кровонаповненням.

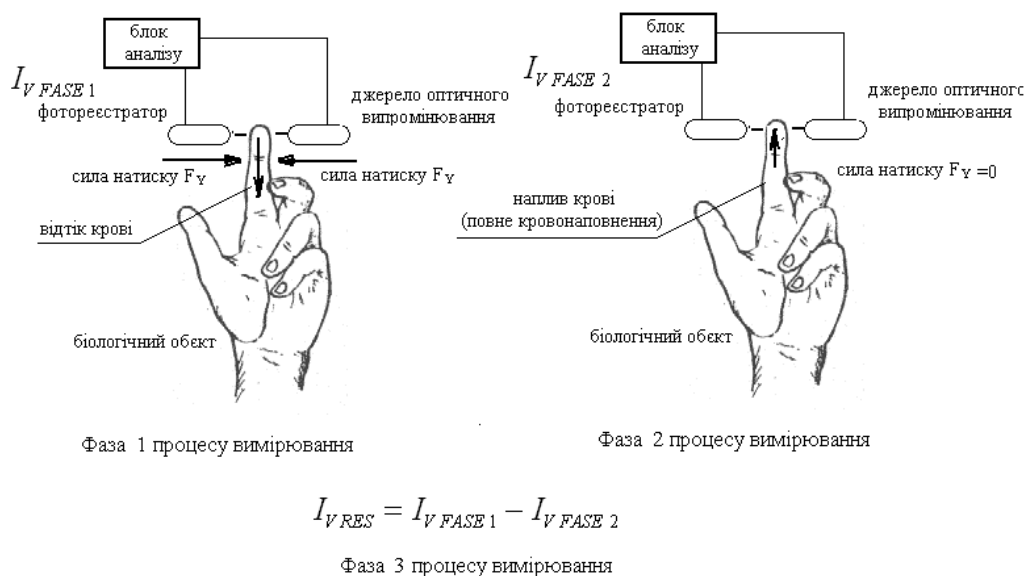


Рис. 2. Запропонований неінвазивний оптико-електронний метод підвищення точності при визначенні концентрацій компонент крові людини

Суть даного методу полягає у використанні двох фаз вимірювання при реєстрації поглиненого оптичного випромінювання (дія на пропускання) та виконанні 3-х етапів:

1) *фаза 1* – вимірювання інтенсивності пройденого випромінювання I_{out} з відтоком крові в біологічному об'єкті: в тонких тканинах пальців рук або мочки вуха, який забезпечується шляхом прикладення поперечної сили тиску F_Y до області неінвазивного вимірювання;

2) *фаза 2* – вимірювання інтенсивності пройденого випромінювання I_{out} без відтиску крові (з її притоком після фази 1) при відсутності сили натиснення $F_Y = 0$;

3) *фаза 3* – порівняння отриманих результатів вимірювання шляхом визначення різниць середніх арифметичних значень вимірювальних фотострумів:

$$I_{V RES} = I_{V FASE 1} - I_{V FASE 2}, \quad (2)$$

де $I_{V RES}$ – кінцеве вимірювальне значення вихідної інтенсивності оптичного випромінювання; $I_{V FASE 1}$

– вимірювальне значення інтенсивності випромінювання після виконання фази 1 процесу вимірювання;
 $I_{V\ FASE\ 2}$ – вимірювальне значення інтенсивності випромінювання після виконання 2-ї фази вимірювання.

Різниця виміряних спектральних показників поглинання або пропускання дозволяє сформулювати максимально об'єктивне значення концентрації речовин у вимірюваному об'ємі крові.

Запропонований оптичний сенсор [4] містить послідовно розміщені джерело оптичного випромінювання, об'єкт вимірювання, фотоприймач, орієнтований на селективний спектральний діапазон поглинання конкретного біологічного показника, а також систему забезпечення сили натиснення FУ на біологічний об'єкт та систему аналізу і управління, яка визначає концентрації по даним спектрального пропускання.

Результуюче значення процесу неінвазивного вимірювання показників крові формується у вигляді різниць середньоарифметичних значень фотострумів (формула (2)), які є прямопропорційними значенням вихідної оптичної потужності сенсора. Визначення концентрації показників крові людини може здійснюватись у робочому діапазоні довжин хвиль $\Delta\lambda_i=400-2500$ нм, де λ_i – дискретна селективна довжина хвилі, яка відповідає резонансному поглинанню або пропусканню конкретного показника крові людини. Середні арифметичні значення фотострумів формуються по традиційній методиці (метод середнього арифметичного), як відношення суми їх проміжних значень I_v^i до кількості вимірів N:

$$I_{V_s} = \frac{I_v^1 + I_v^2 + \dots + I_v^i + \dots + I_v^N}{N} = \frac{\sum_{i=1}^N I_v^i}{N}. \quad (3)$$

Таким чином даний метод дозволяє враховувати як поверхневий стан шкіри, так і її внутрішні особливості будови, завдяки тому, що ці чинники присутні як в першій фазі вимірювання, так і у другій, а їх значення взаємокомпенсуються при обрахунку за формулою (2). Фактично у фазі 1 процесу вимірювання визначається поглинання меланіну шкіри і внутрішніх тканин та їх геометрична будова (без наповнення їх кров'ю). Різниця між фазами полягає як раз у насиченні тканинами кров'ю, яка впливає на формування і визначення різниць вимірювального параметру (2). Значення $I_{V\ RES}$ відповідає визначеному поглинанню інтенсивності випромінювання на притоку крові, що надійшла у тканини після усунення сили натиску FУ.

Важливим при реалізації даного методу є забезпечення сталості сили натискання FУ ($FУ = const$) та втримання її у чітких межах (особливо у фазі 1 і 2), а також визначення її значення для уникнення пошкодження тканин та забезпечення безболісності процедури у пацієнта. В середньому її значення знаходиться в межах приблизно $FУ = 4 - 8$ Н, що відповідає тиску 400-800 г/см². Окрім цього, не менш важливим є забезпечення сталості вимірювального об'єму і відповідно вимірювальної товщини L для забезпечення високої точності. Оскільки, ці параметри можуть бути різні в різних пацієнтів (різні розміри кінцівок біологічних об'єктів), то компенсація може здійснюватись шляхом автокалібрування на першій фазі процесу вимірювання.

Самі значення вимірювання співвідносяться з оптичною інтенсивністю за допомогою коефіцієнту розмірності m^* (коефіцієнт масштабування), який визначається експериментально:

$$\begin{cases} I_{V\ RES} = m^* I_{out\ RES}; \\ I_{V\ FASE\ 1} = m^* I_{out\ FASE\ 1}; \\ I_{V\ FASE\ 2} = m^* I_{out\ FASE\ 2}. \end{cases} \quad (4)$$

Сама оптична інтенсивність реєструється на фотореєстраторах приладу вимірювання у вигляді квадрату амплітуди оптичної хвилі, як $I_{out} = E_{out}^2(t)$, і може чисельно визначатись враховуючи значення оптичних потужностей випромінювача P_0 і вихідної оптичної хвилі P_{out} , яка пройшла біологічну область вимірювання.

Переходячи від інтенсивності до оптичної потужності, враховуючи, що інтенсивність визначається відношенням оптичної потужності випромінювачів P_{opt} до площі перерізу S пучка, отримуємо рівність для інтенсивності випромінювача:

$$I_o = \frac{P_0}{S} = \frac{P_0}{D \cos 2\omega}, \quad (5)$$

а також, відповідно для інтенсивності вихідного випромінювання:

$$I_{out} = \frac{P_{out}}{S_{ef\ bio}} = \frac{P_{out}}{L_m \cos 2\omega'}, \quad (6)$$

де $S_{ef\ bio}$ – ефективна площа світлового поля випромінювання, яке виходить від ділянки вимірювання; L_m – відстань від ділянки вимірювання до фотореєстратора; ω' – кут падіння (розбіжності) оптичних променів вихідного випромінювання.

Значення потужностей поглинання випромінювання, враховуючи (5), (6) та (1) визначається як:

$$P_0 = \frac{P_0}{D \cos 2\omega} \exp(-kcLm) \Big|_{L=0} = \frac{P_0}{D \cos 2\omega};$$

$$P_{out} = \frac{P_0}{D_s \cdot \cos(2\omega) \cdot \cos(2\omega')} \exp(-kcLm), \quad (7)$$

де P_0 – початкова оптична потужність джерела випромінювання; D_s – повна довжина оптичного каналу, $D_s = D + L_m$; 2ω – повний тілесний кут випромінювання джерела; $2\omega'$ – повний тілесний кут вихідного випромінювання.

Вихідна оптична потужність лінійно пропорційна фотоструму вимірювального фотореєстратора $P_{out} \approx K \cdot I_{vs}$, враховуючи лінійний коефіцієнт пропорційності вимірювальної шкали K . Середня допустима потужність джерела для запропонованого методу знаходиться у межах $P_0=10-25\text{мВт}$ для джерел лазерного типу випромінювачів та $P_0=40-75\text{мВт}$ для випромінювачів на основі над'яскравих світлодіодних структур.

КОНСТРУКЦІЯ ТА ПРОТОТИП ОПТИЧНОГО СЕНСОРА

В процесі роботи, з метою апробації методу, був розроблений прототип оптичного сенсору у вигляді кліпси на базі світлодіодного джерела оцінки для вимірювання концентрації глюкози крові. Кліпса встановлюється на кінцівки тіла людини (кінці пальців рук, мочки вуха) і забезпечує просвітлювання вимірювального об'єму біологічного об'єкта випромінюванням з довжиною хвилі 940нм (резонансна лінія глюкози крові) та оптичною потужністю 30мВт. В якості фотодетектора використовувався кремнієвий фото діод з робочим спектральним діапазоном 0.4-1.2мкм, включений в режимі термостабілізації (для виключення впливів теплових шумів). На рис.3 наведено фотографію розробленого оптичного сенсора.

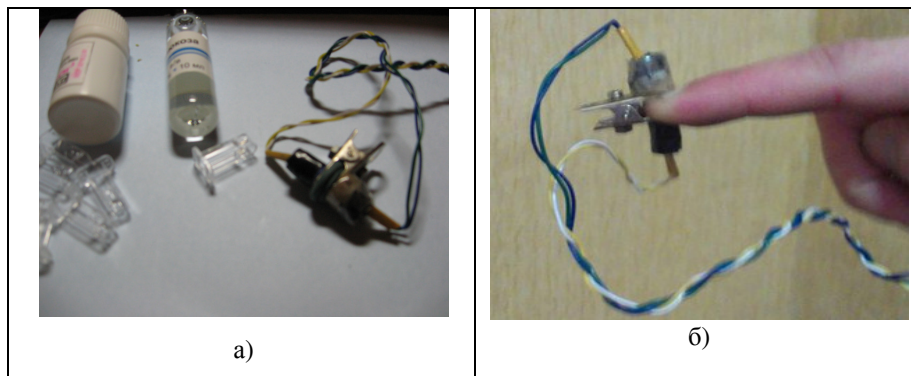


Рис. 3. Розроблений оптичний сенсор у вигляді кліпси для неінвазивної оцінки вмісту глюкози в крові людини: а) вигляд сенсора; б) процес встановлення на кінцівку пальця

Така конструкція сенсора (рис.3) є економічно вигідною, оскільки не потребує застосування високотехнологічних і дорогоцінних компонент, технологічних прийомів і матеріалів.

Виміряні дані, в результаті практичних експериментів, були порівняні із традиційною методикою вимірювання рівня глюкози на базі інвазивного глюкометра (таблиця 1).

Таблиця 1.

Залежність умовних значень оптичних параметрів біологічного середовища від концентрації глюкози в крові

Концентрація глюкози в крові ммоль/л **	Фотострум оптичного сенсора, мА	Усереднений коефіцієнт пропускання, k *
3.89	0.012	0.02
3.97	0.0115	0.019
4.14	0.009	0.0185
4.28	0.0087	0.017
4.46	0.0076	0.015
4.59	0.0065	0.013
4.46	0.0062	0.011
4.67	0.0054	0.009
4.76	0.0047	0.008
4.85	0.0035	0.0075
4.86	0.0034	0.0075
4.87	0.00325	0.0067
4.81	0.0030	0.0063
4.80	0.0030	0.0061
4.75	0.0027	0.0056
4.60	0.0024	0.0052

* Використовувався світлодіодний випромінювач з довжиною хвилі $\lambda=940\text{nm}$ (робоче вікно поглинання глюкози крові), товщина прошарку була рівна $L=4\text{mm}$, а оптична потужність 30mW .

** Нормою вважається концентрація $3.3\text{—}5.5\text{ ммоль/л}$.

Попередні результати експериментальних досліджень показали відповідність залежності оптичного поглинання (на довжині хвилі 940-nm (світлодіодний випромінювач) в робочому вікні поглинання глюкози від росту концентрації глюкози в крові людини. Виміри та їх контроль проводились із збільшенням сахару в крові та паралельним контролем його рівня інвазивним глюкометром.

Для оптимізації методу і конструкції сенсора необхідні подальші дослідження і побудова зразків на мікроконтролері з більш точним апаратним фотоелектронним сенсором і температурно-стабільним фотоприймачем.

ОЦІНЮВАННЯ ПОХИБОК МЕТОДУ ВИМІРЮВАННЯ

Відносна методична похибка запропонованого методу обумовлена наявністю невідтисненої крові в тканинах (залишків крові, яка не повністю відтікла), яка приймає участь в процесі формування вимірювальної величини $I_{V\text{ERROR}}$ як в першій, так і в другій фазах. Її величина додається до результатів вимірювання в обох фазах. Абсолютне значення вимірювальної величини складе:

$$I'_{V\text{RES}} = I_{V\text{RES}} \pm I_{V\text{ERROR}} \quad (8)$$

Відповідно похибки вимірювання:

- абсолютна:

$$\zeta = (I_{V\text{RES}} - I_{V\text{ERROR}}) \cdot 100\% \quad (9)$$

- відносна :

$$\xi = \frac{I_{VRES} - I_{VEROR}}{I_{VRES}} 100\% \quad (10)$$

Різниця $\Delta I_V = I_{VRES} - I_{VEROR}$ відповідає вимірюваному значенню концентрації показника у крові, що не відтікла при прикладенні сили F_Y у першій фазі вимірювання. Вона формує абсолютну похибку вимірювання, для зменшення якої необхідно забезпечувати оптимальне значення сили натиснення F_Y .

ВИСНОВКИ

1. Даний метод може забезпечити вищу точність вимірювання показників крові людини за рахунок виключення впливу поверхневого стану шкіри біологічного об'єкта та внутрішньої будови капілярів. Але, запропонований підхід не вирішує всіх проблем, які виникають при неінвазивному моніторингу показників крові і повинен застосовуватись в сукупності із іншими відомими методами неінвазивної "in vivo" - моніторингу концентрацій компонент крові, таких як глюкоза, білірубін, кисень та ін.

2. Запропонований метод і оптико-електронний сенсор можуть використовуватись для швидкого і безболісного неінвазивного моніторингу показників крові людини та є економічно вигідним, оскільки не потребує застосування високотехнологічних прийомів і дорогоцінних матеріалів.

3. Для оптимізації методу і конструкції сенсора необхідні подальші дослідження і практичні експерименти на більш точних лабораторних зразках на мікроконтролері із більш точним апаратним фотоелектронним сенсором і температурно-стабільним фотоприймачем.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пат. України (UA) на винахід № 71810, МПК А 61В5/145. Оптичний датчик для неінвазивного визначення концентрації глюкози (по ефекту Бобонича П.П.) / П.П. Бобонич. – заявл. 26.12.2003, опубл. 15.12.2004, Бюл №12, 2004р – заявник і власник патенту Бобонич П.П. – 3с.
2. Бобонич П.П. Изготовление неинвазионного глюкометра / П.П. Бобонич // Радиоаматор. – №11. – 2008. – 8с.
3. Прудиус П.Г. Порівняльне дослідження портативних систем контролю і аналізу концентрації глюкози в крові / П.Г. Прудиус, В.В. Дмитрук, О.О. Белік // Оптико-електронні інформаційно-енергетичні технології. – 2007. – №2(14). – С. 178 -182.
4. Пат. України (UA) на винахід № 95189, МПК А 61В5/145. Оптичний сенсор для неінвазивного визначення показників концентрацій крові людини / В.І. Маліновський. – заявл. 31.05.2010, опубл. 11.07.2011, Бюл №13, 2011р – заявник і власник патенту Маліновський В.І. – 6с.
5. Маліновський В.І. Метод та оптичний сенсор підвищення точності неінвазивного моніторингу концентрацій показників крові людини / Тези доповіді VI-ї Міжнародної науково-технічної конференції Photonics-ODS 2012, 1-4 жовтня 2012р, Вінниця Україна. – Вінниця, УНІВЕРСУМ-Вінниця, 2012р. – С 151.

Надійшла до редакції 23.12.2012р.

МАЛІНОВСЬКИЙ ВАДИМ ІГОРЕВИЧ – к.т.н., науковий співробітник, асистент кафедри лазерної та оптоелектронної техніки, Вінницький національний технічний університет, м. Вінниця, Україна.